

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1953-1954 N° 13

ACTION DE LA THROMBINE PLASMATIQUE SUR LE TEMPS DE COAGULATION CHEZ LE NOUVEAU-NÉ NORMAL ET CHEZ LE PRÉMATURÉ

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 novembre 1953

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

LAUVERJAT Robert

Externe des Hôpitaux

né le 11 Avril 1925 à Besançon



MAZEL & POLGE

6^{bis}, Rue Janin

LYON

1953

**ACTION DE LA THROMBINE PLASMATIQUE
SUR LE TEMPS DE COAGULATION
CHEZ LE NOUVEAU-NÉ NORMAL
ET CHEZ LE PRÉMATURÉ**

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1953-1954 N° 13

ACTION DE LA THROMBINE PLASMATIQUE SUR LE TEMPS DE COAGULATION CHEZ LE NOUVEAU-NÉ NORMAL ET CHEZ LE PRÉMATURÉ

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 24 novembre 1953

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

LAUVERJAT Robert

Externe des Hôpitaux

né le 11 Avril 1925 à Besançon



MAZEL & POLGE

6^{bis}, Rue Janin

LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	MM. J. LEPINE.
Doyen	H. HERMANN.
Assesseur	J. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, VILLARD, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT.
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT.
Clinique chirurgicale A.....	SANTY.
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique oto-rhino-laryngologique	REBATTU.
Clinique urologique	CIBERT.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.	DECHAUME.
Clinique des maladies infectieuses et bactériolog.	SEDALLIAN.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile	
Clinique gynécologique	GUILLEMINET.
Clinique obstétricale	POLLOSSON.
Clinique stomatologique	PIGEAUD.
Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge	DUCLOS.
Pharmacie et Pharmacologie.....	BERNHEIM.
Physiologie	LEULIER.
Anatomie pathologique	HERMANN.
Physique biologique, radiologique et physiothérapie	J.-F. MARTIN.
	PONTHUS (détaché Beyrouth).
Médecine du travail.....	MAZEL.
Parasitologie et pathologie exotique.....	GARIN.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.
Chimie organique et toxicologie.....	CHAMBON.
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	DELORE.
Anatomie	GABRIELLE.
Pathologie interne	CROIZAT.
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME.
Pathologie chirurgicale	MALLET GUY.
Histologie	NOEL.
Pharmacie galénique	REVOL.
Médecine légale et déontologie.....	BOURRET.
Thérapeutique	LEVRAI.
Hygiène	SOHIER.
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN.
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND.
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chimie organique et toxicologie.....	MM. BADINAND.
Obstétrique	BANSSILLON.
Pharmacie et pharmacologie.....	DREVON.

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique....	MM. BERGER.	Bactériologie	MM. BERTOYE A.
Parasitologie	COUDERT.	Physiologie	CHATONNET.
Parasitologie	ROMAN.	Physiologie	CIBER.
Histologie	TUSQUES.	Biochimie médicale	CREYSSEL R.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale....	MM. BRUN.	Orthopédie	MM. MARION Jos.
Pathologie médicale....	GIRARD M.	Obstétrique	BROCHIER.
Pathologie médicale....	GIRARD P.	Obstétrique	MAGNIN.
Pathologie médicale....	JEUNE.	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale....	VACHON.	Anatomie pathologique.	GUICHARD A.
Pathologie médicale....	GALY.	Anatomie	LATARJET M.
Pathologie médicale....	GONIN.	Neuro-chirurgie	LECUIRE.
Pathologie chirurgicale.	BERARD.	Oto-Rhino-Laryngologie.	MAYOUX.
Pathologie chirurgicale.	DARGENT.	Ophtalmologie	PAUPIQUE.
Pathologie chirurgicale.	DESJACQUES.	Urologie	PERRIN.
Pathologie chirurgicale.	LABRY.	Dermato-Syphiligraphie.	THIERS.
Pathologie chirurgicale.	MANSUY.	Médecine légale et médecine du travail.....	ROCHE.
Pathologie chirurgicale.	TRILLAT A.		
Pathologie chirurgicale.	GUILLET.		

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES AGREE

Hygiène.....	M. BENAZET.
--------------	-------------

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. PIGEAUD, Président, BERNHEIM, BROCHIER, GUILLET.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

Pour leurs sacrifices et leur affection.
Je n'oublierai pas leur exemple.

A MA TANTE

A MES SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

ET A TOUTE MA FAMILLE

A MES ENFANTS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur H. PIGEAUD

Professeur de Clinique Obstétricale

Après avoir été sensible durant un semestre à ses qualités remarquables de pédagogue et de chef de service, à son souci de recherches et de progrès en même temps qu'à sa sollicitude vis-à-vis des malades, nous lui sommes aujourd'hui reconnaissant de nous avoir confié cette thèse.

Nous l'en remercions respectueusement.

A NOS JUGES

A notre Maître Monsieur le Professeur M. BERNHEIM

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Sa bienveillance et sa rare maîtrise clinique nous ont attiré et nous sont depuis un exemple quotidien, qu'il veut bien nous permettre de prolonger.

Nous l'en remercions, ainsi que de sa participation à notre jury, et nous l'assurons respectueusement de notre désir et de notre joie d'apprendre à ses côtés.

A Monsieur le Professeur Agrégé A. BROCHIER

Accoucheur des Hôpitaux

Nous n'avons pas eu l'honneur d'être son élève, mais nous avons eu l'occasion de fréquenter son service où il nous a toujours reçu avec cordialité.

Qu'il veuille bien trouver ici, avec nos remerciements, l'expression de nos sentiments respectueux.

A Monsieur le Docteur R. GUILLET

Professeur Agrégé à la Faculté

Il est pour nous un maître et un ami, que nous sommes heureux et fier de compter parmi nos juges.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur P. BERTRAND

Monsieur le Professeur Agrégé R. LABRY

De l'ensemble de ses qualités médicales et humaines, nous garderons le souvenir enthousiaste. Nous l'assurons de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur P. SEDALLIAN

Monsieur le Docteur M. PLAUCHU

Il nous a entouré de sollicitude, nous et notre famille ; nous avons, auprès de lui, enrichi notre cœur et notre intelligence. Nous l'en remercions profondément.

lesquels la thrombine était donnée dans le but d'agir localement à titre hémostatique. Les résultats ayant été excellents, on a été conduit à se demander si l'action du médicament n'était pas plus générale.

On a donc étudié le temps de coagulation chez le nouveau-né ; d'abord chez le nouveau-né normal et chez le prématuré en apparence vigoureux, ce qui a permis d'étalonner une méthode et de fixer dans ses grandes lignes le tracé d'une courbe correspondant au temps de coagulation durant les premiers jours de la vie. Puis ces études ont été reprises chez des enfants auxquels étaient administrées des doses variables de thrombine plasmatique.

Les résultats ont fait l'objet de plusieurs publications, dont la liste sera donnée à la fin de cette thèse. A ces recherches ont collaboré MM. R. BÉNÉ et H. GABRIEL, Internes des Hôpitaux, ainsi que Mlles S. BARBAUD et T. CHANDELIER, Pharmaciennes à la Clinique Obstétricale.

Lorsque le moment a été venu pour nous de soutenir notre thèse inaugurale, notre Maître le Professeur PIGEAUD nous a conseillé de colliger ces travaux et de publier les résultats obtenus.

Nous exposerons les faits dans l'ordre suivant :

1° Rappel étiologique et pathogénique des hémorragies du nouveau-né et étude de la Thrombine plasmatique.

2° Le temps de coagulation chez le nouveau-né normal, traité et non traité.

3° Etude du temps de coagulation et de l'action de la thrombine plasmatique chez les prématurés.

4° Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL DE NOTIONS ÉTIOLOGIQUES ET PATHOGÉNIQUES A PROPOS DES HÉMORRAGIES DU NOUVEAU-NÉ

Pendant longtemps, la *maladie hémorragique du nouveau-né* a été masquée par la fréquence des hémorragies intracrâniennes, dont l'importance était telle que les autres foyers hémorragiques semblaient secondaires ou peu importants.

Ces hémorragies intracrâniennes, dont la première avait pourtant été vue par DUGES chez l'enfant d'une éclamptique, étaient considérées d'une manière très générale comme le résultat direct d'un traumatisme obstétrical. On peut donc dire que jusqu'à la guerre de 1914, les hémorragies du nouveau-né sont un chapitre de la dystocie.

Peu à peu cependant, sous l'influence de DURANTE et de COUVELAIRE, et aussi à la suite des travaux poursuivis sous la direction du Professeur VORON à la Clinique Obstétricale de Lyon, les idées ont évolué. Et on s'est aperçu qu'à côté des hémorragies d'origine traumatique, existaient des hémorragies *d'origine médicale* survenant, à l'occasion de l'accouchement, chez des enfants malades, tarés, débiles ou prématurés.

Dans un article paru en 1932, MM. VORON et PIGEAUD exposaient leurs idées sur la pathogénie des hémorragies intracrâniennes et de la maladie hémorragique du nouveau-né (44). Ils disaient en substance : les hémorragies intracrâniennes sont

bien souvent sans rapport direct avec un traumatisme obstétrical ; elles surviennent à l'occasion du bouleversement circulatoire qui accompagne physiologiquement la naissance, chez les enfants prédisposés par une *fragilité capillaire* spéciale et présentant des *troubles de la coagulation du sang*.

MM. VORON et PIGEAUD, avant même que ne fussent connues certaines notions acquises récemment sur la physiologie de la coagulation du sang, avaient déjà insisté sur les troubles de la crase sanguine existant chez les débiles et les prématurés. A leur point de vue, tout accouchement, le plus simple soit-il, s'accompagne soit au cours du passage de l'enfant, soit pendant les heures qui suivent la naissance, de petits *raptus vasculaires* — sans importance s'ils sont peu nombreux et si le sang se coagule bien ; extrêmement importants, au contraire, s'ils sont très nombreux et si le sang ne se coagule pas.

Ce point de vue a été en partie confirmé et, peu à peu, des facteurs de fragilité capillaire et des troubles de la coagulation du sang ont été mis en valeur.

C'est ainsi que l'étude expérimentale de la résistance capillaire montre que beaucoup de prématurés et de débiles présentent une fragilité spéciale (MINKOWSKI) (15).

Par ailleurs de très nombreux travaux sont venus prouver que le nouveau-né en général et le prématuré en particulier, présentaient à la naissance une *diminution manifeste du taux de prothrombine* (22). Nous rappellerons entre autres qu'à la Clinique Obstétricale les recherches de J. BOURDEAUX et S. ITHIER ont montré qu'à la naissance, le taux de prothrombine était trouvé en moyenne à 70 % et que les prématurés présentaient souvent un taux inférieur à 50 % (27).

On a donc pensé que les hémorragies méningées, de même que les hémorragies viscérales, étaient la conséquence directe de la fragilité capillaire et de l'hypocoagulabilité du sang, particulièrement manifestes chez les débiles et les prématurés.

Et cependant un grand nombre de prématurés, présentant, eux aussi, une diminution du taux de prothrombine et une fragilité capillaire, ne font pas d'hémorragie et s'élèvent parfaitement bien. Il y a donc une autre cause, cause déclenchante ; alors que l'hypoprothrombinémie et la fragilité capillaire ne sont que des facteurs favorisants.

Cette autre cause, bien entendu, peut être trouvée dans la réalité d'un traumatisme obstétrical : accouchement laborieux, forceps difficile, grande extraction du siège ; reconnaissons cependant que pour ce qui est du moins du prématuré, les facteurs de dystocie réelle sont assez exceptionnels. Aussi, à côté des causes mécaniques d'hémorragies intracrâniennes, a-t-on été amené très justement à faire une part qui apparaît comme de plus en plus grande à *l'anoxie*.

De très nombreux travaux, résumés dans un rapport de MM. CANON, GUILHELM et MAYER, ont prouvé que l'anoxie progressive était un facteur de lésion des cellules cérébrales, ainsi que des cellules des différents parenchymes (6). Ces *lésions nerveuses*, dégénératives, seraient responsables d'une vasoplégie entraînant une congestion extrême des capillaires viscéraux, avec possibilité de transsudation de sérum et d'hématies à travers les parois vasculaires — d'où l'existence de ces œdèmes cérébroméningés bien connus depuis longtemps.

Peut-on aller plus loin et admettre que l'anoxie soit capable de créer une hémorragie ? La démonstration n'a pas pu en être faite et il faut bien reconnaître que certaines hémorragies capillaires sont constamment observées chez les enfants morts et quelle que soit la cause de la mort. Peut-être les phénomènes agoniques sont-ils susceptibles de s'accompagner de troubles vaso-moteurs paroxystiques, avec hémorragies capillaires ; phénomène rappelant celui des taches de TARDIEU observées au niveau de la plèvre, chez l'adulte ayant succombé à une mort violente.

Il est donc bien difficile de savoir si certains raptus vasculaires sont liés à la pathogénie de la mort fœtale ou s'ils sont le simple témoignage de cette dernière.

Que peut-on dire de toutes les autres parties de l'ensemble générale de l'œuvre scientifique accomplie à l'école qui nous a vu naître et grandir ? Les leçons données pendant ces années ont été comprises, acceptées, appréciées et retenues. Elles ont été profitables, utiles, satisfaisantes, et ont été pour nous une véritable formation intellectuelle et morale. Elles ont été pour nous une véritable formation intellectuelle et morale. Elles ont été pour nous une véritable formation intellectuelle et morale.

Il est même très probable que les leçons de l'école ont été pour nous une véritable formation intellectuelle et morale. Elles ont été pour nous une véritable formation intellectuelle et morale. Elles ont été pour nous une véritable formation intellectuelle et morale.

Il est même très probable que les leçons de l'école ont été pour nous une véritable formation intellectuelle et morale. Elles ont été pour nous une véritable formation intellectuelle et morale. Elles ont été pour nous une véritable formation intellectuelle et morale.

CHAPITRE II

LA THROMBINE PLASMATIQUE

Ainsi, depuis plusieurs années, les moyens d'action proposés à augmenter la coagulabilité du sang des nouveau-nés constituent le thème d'un certain nombre de recherches à la Clinique Obstétricale.

Ne pouvons-nous au cours des dernières semaines de la gestation agir indirectement sur le sang fœtal par l'organe maternel ? En particulier, l'idée de *donner à la mère de la Vitamine K* pour augmenter la prothrombinémie de l'enfant est séduisante. Mais cette thérapeutique paraît inutile. Des statistiques publiées par MM. Fournet, Borrazaux et Mlle Frome à propos du taux de prothrombine sanguine respectivement chez la mère durant l'accouchement et chez le nouveau-né, ainsi que chez des jumeaux bivitellins et univitellins, démontrent sans discussion qu'il n'y a aucun rapport entre la prothrombinémie maternelle et la prothrombinémie fœtale (27).

Et chez l'enfant ? Comme il a été dit plus haut, tout nouveau-né prématuré ou débile reçoit dès sa naissance une *injection intra-fundulaire de K-Thrombyl* (une ampoule de 50 mgrs de Vitamine K) et de Soluturine (glucoside cristallisé de quinine). Récemment, le Professeur Proust, R. Bess et Mlle S. Barbard ont contrôlé l'action de cette thérapeutique — en employant la méthode que nous indiquerons plus loin pour l'étude du temps de coagulation chez le nouveau-né — (28).

Dix enfants normaux ont reçu à la naissance une ampoule de K-Thrombyl et une ampoule de Solurutine. Pendant les quatre premiers jours, le temps de coagulation a été enregistré, et son analyse montre dans sept cas un allongement, net ou modéré, alors que dans les trois autres cas, il ne varie pas ou est même très légèrement raccourci. Le temps de coagulation moyen pour les dix enfants est passé de 4 minutes 40 secondes le premier jour à 5 minutes 10 secondes le quatrième jour.

Certes, si nous nous reportons aux chiffres témoins obtenus dans les mêmes conditions chez des nouveau-nés non traités (page 28 et graphique I), il semble que la thérapeutique ait agi. Néanmoins les faits ne paraissent pas suffisamment démonstratifs ; et il est prudent de conclure que l'injection intra-funriculaire pratiquée modifie peu le temps de coagulation au cours des quatre premiers jours.

Beaucoup plus intéressants d'emblée apparaissent les faits apportés par l'emploi de *Thrombine plasmatique « per os »* chez le nouveau-né.

Parmi les premiers faits, qui ont attiré l'attention, nous nous contenterons de citer l'observation particulièrement démonstrative rapportée par MM. PIGEAUD, H. GABRIEL et Mlle S. BARBEAUD (29) :

Mm B..., IV^e pare, accouche spontanément à terme le 2-1-53, d'un enfant de 3.050 grammes.

Les 2^e et 3^e jours, l'enfant présente une régurgitation sanglante — que l'on traite par la Thrombase « per os » à la dose de 2 ampoules par jour (dans le but d'agir localement, à titre hémostatique, au niveau du ou des foyers hémorragiques du tube digestif.)

Le 4^e jour, selles sanglantes. On continue l'alimentation normale ; la dose de Thrombase est augmentée : 3 ampoules par jour ; on y ajoute de la vitamine K. Dans l'après-midi, melæna inquiétant à deux reprises, hémorragie estimée à 200 gr. environ.

Au 5^e jour, l'enfant n'a pas bon aspect. Pas de température, rate non perçue.

On a :

— G. R. : 3.400.000.

— Temps de coagulation : 7 min. 30 sec.

— Temps de saignement : 4 min.

— Prothrombine : 75 %.

On discute une transfusion que l'on diffère, l'hémorragie ayant définitivement cessé.

Au 8^e jour :

— Temps de coagulation : 6 min.

— Prothrombine : 70 %.

Au 9^e jour :

— Temps de coagulation : 4 min.

— Prothrombine : 68 %.

Il s'est donc agi d'un malæna grave, traité essentiellement par la Thrombine plasmatique « per os ». L'évolution clinique a suivi l'évolution favorable du *temps de coagulation* qui s'est raccourci de 7 min. 30 sec. à 4 min., parallèlement à l'administration de la Thrombine. Par contre, malgré la vitamine K, le *taux de prothrombine* baissait de 75 à 68 % et ne nous a pas paru constituer un reflet fidèle de l'évolution clinique.

Nous retiendrons l'heureuse influence que semble avoir provoquée l'administration « per os » de thrombine plasmatique dans ce cas de melæna grave du nouveau-né. La posologie avait été de 2 ampoules de Thrombase les 2^e et 3^e jours, de 3 ampoules les 4^e, 5^e et 6^e jours, puis d'une ampoule jusqu'au départ de l'enfant.

Les faits ultérieurs constituent l'objet de cette thèse. Ils sont en quelque sorte expérimentaux, destinés à contrôler aussi scientifiquement que possible l'action du médicament pour une voie d'introduction donnée et dans des conditions données. (23) (26).

Avant de passer à leur exposé, nous rappellerons brièvement ce qu'est la thrombine plasmatique.

La Thrombine est absente du plasma, à l'état normal, c'est-à-dire en dehors d'un processus de coagulation.

Elle apparaît seulement au cours de ce dernier, en tant que résultat de la première phase de la coagulation (phase invisible), pour être ensuite le facteur déterminant de la seconde (phase visible).

C'est faire la même étude que considérer la formation et l'action de la thrombine ou que décrire les deux phases de coagulation.

La THROMBINE se forme à partir de la prothrombine sous l'influence de divers facteurs.

C'est ce stade que les travaux récents sont venus enrichir, en multipliant et en étagant *ces facteurs* :

— *Les Thromboplastines.* On décrit actuellement dans le sang deux thromboplastines ou « thrombokinasés » : une plaquettaire (qu'il vaut mieux appeler enzyme plaquettaire), une plasmatique (à qui il vaut mieux réserver le nom de « thromboplastine »). Toutes deux n'existent pas dans le sang circulant.

C'est la naissance de l'enzyme *plaquettaire* qui constituerait le tout premier temps de la coagulation. Elle se produit lors d'une lyse des *plaquettes*, sous l'influence de causes physiques, chimiques ou enzymatiques : contact avec du verre, contact avec un endothélium lésé, etc...

D'autre part existe dans le plasma une *prothromboplastine* (ou thromboplastinogène de QUICK — assimilée par la plupart des auteurs à la « globuline anti-hémophilique »). L'enzyme plaquettaire la transforme, dans un second temps, en *thromboplastine* active (ou facteur A de QUICK, ou thrombozyme de NOLF ou tryptase de FRÉDÉRICQ).

Ce rôle peut toutefois être joué par une thromboplastine tissulaire, de nature protido-lipidique, sécrétée surtout par le cerveau et le placenta.

— *L'accélélerine et la convertine*. A côté de la thromboplastine, agissent aussi sur la prothrombine :

— *l'accélélerine*, « accelerator globulin » de SEEGERs ou facteur V d'OWREN, qui se trouve dans le plasma sous forme de *proaccélélerine* inactive, activée par la première trace de thrombine formée.

— la *convertine* (OWREN), qui est également une globuline transformée à partir d'une *proconvertine* sous l'influence de la thromboplastine ; elle est synthétisée par le foie, grâce à la *Vitamine K*.

— *Le Calcium* enfin, dernier cité, est cependant le premier facteur connu (ARTHUS, 1890). Sa présence sous forme d'ions Ca^{++} est nécessaire, mais à un taux infinitésimal de 0,00015 % pratiquement toujours atteint.

— *La Prothrombine* (ou facteur B de QUICK, ou thrombogène de NOLF) est une eu-globuline : une glycoprotéine à grosse molécule. Sa synthèse est réalisée dans le foie ; elle nécessite la présence de *Vitamine K*, dont l'action est inhibée par le *dicoumarol*. Le « temps de QUICK » mesure son taux sanguin — pas absolument rigoureux, puisqu'il n'est pas tenu compte de l'action de l'accélélerine et de la convertine, mais qui reste valable en clinique.

En solution citratée, la prothrombine *purifiée* se transforme spontanément en thrombine, mais lentement : en 24 heures (SEEGERs). Les enzymes précédemment énumérés sont indispensables à une réaction rapide propre à la coagulation du sang ; ils peuvent se suppléer mutuellement, mais en partie seulement.

Il semble qu'il y ait *scission* de la grosse molécule inactive de prothrombine en thrombine.

La THROMBINE (ou *plasmase* de DENIS ou « *fibrin-fer-*

ment »), en effet, est une protéine complexe à *molécule relativement petite*.

A. SCHMIDT (1872) parvint à la séparer du plasma en la précipitant avec un grand excès d'alcool ; on l'isole aussi par fractionnement au sulfate d'ammoniaque. Stable à l'état sec, elle perd assez rapidement son activité en solution aqueuse ; quelques minutes de chauffage à 80° la détruisent (*).

Nous ne nous étendrons pas sur ses propriétés physico-chimiques, semblables à celles de toute protéine.

L'ACTION DE LA THROMBINE est inhibée par l'héparine ; cette action est triple et d'inégale importance :

— elle active la proaccelérine en accélérine (1^{er} effet autocatalytique).

— elle lyse les plaquettes restées intactes, ce qui fournit plus d'enzyme plaquettaire (deuxième effet autocatalytique).

— elle transforme, elle « coagule » le fibrinogène en fibrine ; sans que la présence d'ions Ca^{++} soit nécessaire.

Le *Fibrinogène* est synthétisé dans le foie et le système réticulo-endothélial. C'est une globuline spéciale, à grosse molécule (P.M. voisin de 500.000) dyssymétrique et par conséquent très visqueuse, dont le taux est de 2,50 à 5 grammes par litre de sang.

La *Fibrine* naît par dénaturation du fibrinogène ; il s'agit donc d'un phénomène irréversible, qui constitue la traduction macroscopique de la formation de thrombine.

(*) La Thrombine est présentée dans le commerce sous forme d'ampoules de 10 cc. contenant 0,22 gr. de poudre active, accompagnées d'ampoules de solvant (5 cc.) pour dissolution extemporanée s'il y a lieu (Thrombase ROUSSEL).

Lorsqu'on fait agir des quantités variables de thrombine sur une solution donnée de fibrinogène, la vitesse de coagulation n'est fonction que de la concentration en thrombine. La relation s'exprime par une courbe hyperbolique. C'est la vitesse de formation de la fibrine dans diverses conditions qui est à la base des diverses méthodes en usage pour étudier les phénomènes de la coagulation du sang.

La thrombine agit à la façon d'un enzyme, pouvant transformer 2.000 fois son poids de fibrinogène.

Elle n'est donc pas consommée par la réaction. Mais elle disparaît rapidement du sérum, grâce à deux mécanismes principaux. L'un immédiat consiste en absorption par le caillot de fibrine. L'autre retardé (15 à 30 minutes) consiste en une neutralisation par l'*antithrombine du sérum* (ou albumine X ou antithrombine progressive).

Au terme de cette courte étude, et parmi la gamme des médicaments coagulants dont dispose le clinicien, la thrombine apparaît primordiale.

Sa place dans le mécanisme de la coagulation, son mode d'action et son efficacité doivent en faire un agent thérapeutique puissant.

Sa nature protéique, par contre, si elle ne gêne pas un emploi local, pourrait rendre inopérante une introduction dans l'organisme par voie générale ; en particulier par voie buccale qui est la voie d'élection chez le nouveau-né. Nous reviendrons sur ce point plus loin.

CHAPITRE III

LE TEMPS DE COAGULATION ET L'ACTION DE L'INGESTION DE THROMBINE PLASMATIQUE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ NORMAL

Donc, à la suite des excellents résultats obtenus par absorption de thrombase chez des nouveau-nés atteints de melæna, le Professeur PIGEAUD et ses collaborateurs ont décidé d'administrer de la thrombase « per os » à tous les enfants prématurés, débiles ou nés dans des conditions difficiles.

Mais ils ont voulu en outre préciser son action et se rendre compte de son efficacité, par l'étude systématique du temps de coagulation chez le nouveau-né au cours des premiers jours de la vie.

Il fallait préalablement, chez des nouveau-nés, résoudre un *problème technique* et choisir un procédé de mesure qui soit avant tout possible et commode.

Il aurait été intéressant de pouvoir poursuivre pendant quelques jours l'étude du test de tolérance à l'héparine, facilement pratiqué à la naissance (MM. H. PIGEAUD, E. NEUMANN et Mlle G. LIMET-PILLOZ) (*). Mais cela est bien entendu impossible du fait des difficultés que l'on rencontre à prélever régulièrement une quantité suffisante de sang chez l'enfant.

(*) A paraître.

On s'est donc borné à l'étude du temps de coagulation par le *procédé classique de la goutte de sang recueillie sur lame* (procédé de MILIAN). Ce procédé est évidemment imparfait et il existe des causes d'erreur. Celles-ci paraissent avoir été réduites au maximum par le fait que tous les examens ont été pratiqués rigoureusement dans les mêmes conditions. D'autre part, des recherches analogues faites sur de nombreux témoins, ont montré que le coefficient d'erreur est, lorsque toutes les précautions sont prises, de l'ordre de 10 % environ.

Les résultats sont donc suffisamment constants pour pouvoir être comparés entre eux. Au surplus nous allons voir que les écarts enregistrés dépassent de loin 10 %.

★★

Nous ferons d'abord état d'observations témoins, qui ont permis d'étudier le temps de coagulation chez des nouveau-nés d'apparence normale *en l'absence de toute thérapeutique*.

Chez cinq enfants, le temps de coagulation fut recherché tous les jours et il a été noté les résultats suivants :

(Nous ne reproduisons pas — de même pour chacune des séries suivantes — la suite des observations avec leurs résultats respectifs et les courbes correspondantes, nous contentant d'un tableau récapitulatif et d'une courbe moyenne.)

	1	2	3	4	5	Temps moyens
1 ^{er} jour	3' 45"	5' 10"	6' 30"	5' 15"	3' 55"	4' 55"
2 ^e jour	3' 45"	6' 40"	6' 55"	5' 40"	4' 15"	5' 25"
3 ^e jour	4' 45"	7'	6' 20"	5' 10"		5' 50"
4 ^e jour	5'	6' 15"	6' 30"	5' 10"		5' 40"

Le temps de coagulation a été trouvé maximum le troisième jour.

Nous avons reporté les chiffres moyens obtenus sur le *Graphique I*, ce qui donne une *courbe « témoin »*, de pente légèrement ascendante au cours des trois premiers jours, puis très faiblement descendante au-delà.

★★

Cette courbe servira de référence vis-à-vis de celles obtenues chez *des nouveau-nés traités*.

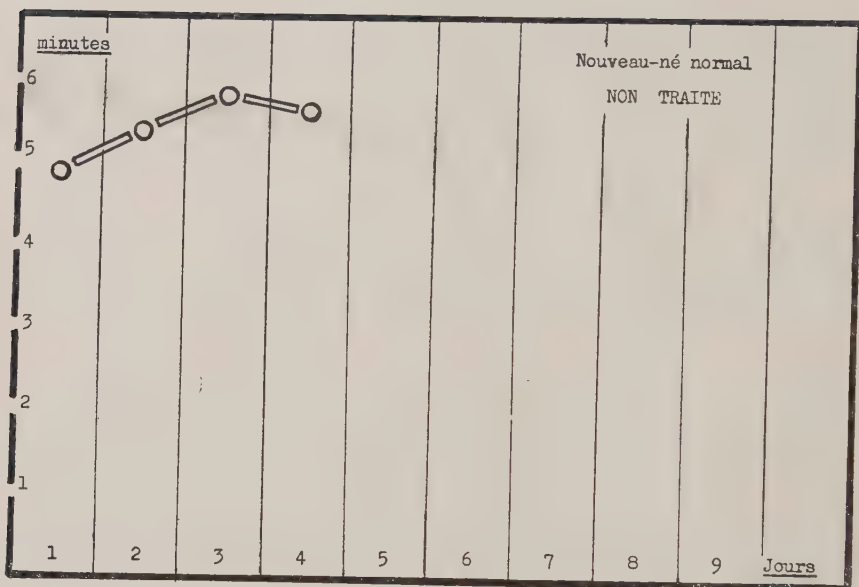
Une première série d'observations concernant 12 enfants normaux à qui l'on a fait ingérer dès le premier jour le contenu de deux ampoules de Thrombase ; cette thérapeutique, correspondant à 0,44 grammes de poudre active de thrombine plasmatique, a été poursuivie quotidiennement pendant quatre jours.

Le temps de coagulation étudié chez ces enfants, nous montre que dans 11 cas, il est très rapidement raccourci, et cela d'une manière extrêmement nette. Une fois seulement, le temps a été allongé après l'administration de Thrombase. Mais il faut remarquer, dans ce cas particulier, que le temps de coagulation était spontanément très court : à 2 minutes 30 secondes le premier jour ; et qu'il s'est établi aux environs de 3 minutes 30 secondes les jours suivants, restant par conséquent nettement bas.

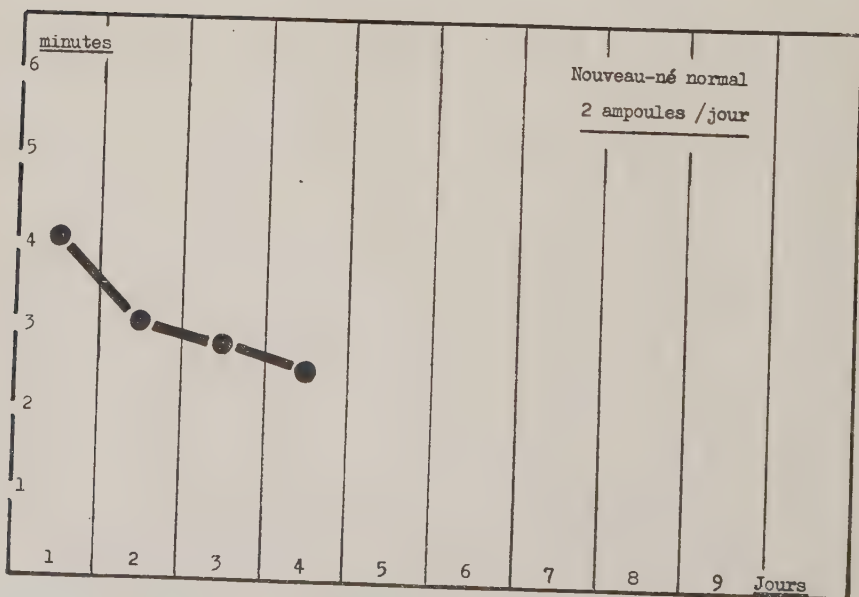
Voici simplement le temps moyen enregistré durant 4 jours chez ces 12 nouveau-nés :

1 ^{er} jour (2 ampoules)	4 min. 5 sec.
2 ^e jour (2 ampoules)	3 min. 5 sec.
3 ^e jour (2 ampoules)	2 min. 50 sec.
4 ^e jour (2 ampoules)	2 min. 30 sec.

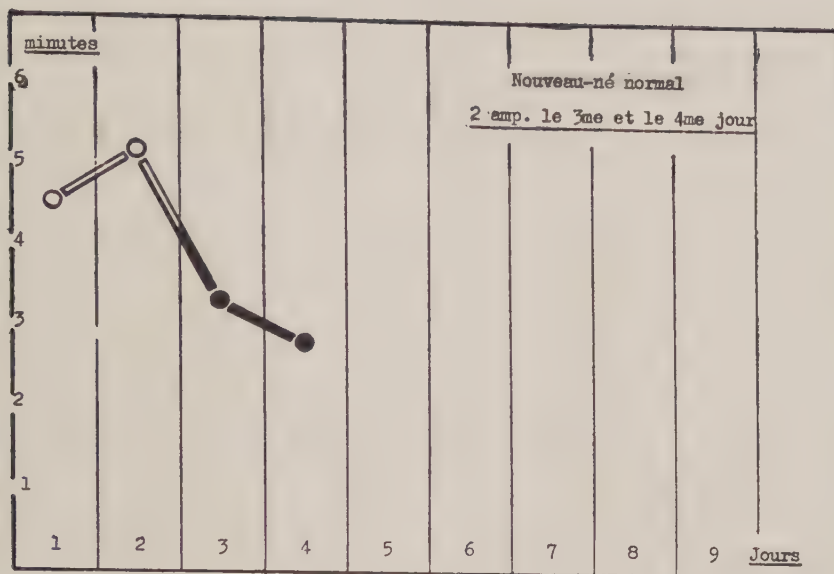
Tant par rapport au tableau précédent que par comparaison entre le premier et le quatrième chiffre, on constate que le



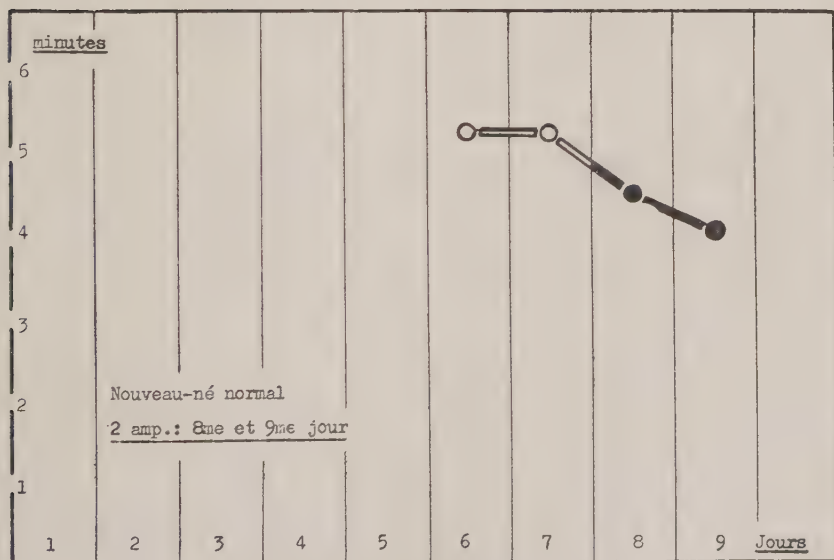
GRAPHIQUE I



GRAPHIQUE II



GRAPHIQUE III



GRAPHIQUE IV

raccourcissement du temps de coagulation, chez ces enfants pareillement traités, est véritablement impressionnant.

Le Graphique II objective ce résultat.

Dans une deuxième série d'observations, la Thrombase n'a été administrée qu'à partir du troisième jour après la naissance, afin de comparer le temps de coagulation *avant* et *après* l'action de la thérapeutique.

Dans 5 cas sur 5, le temps de coagulation s'est raccourci de la manière la plus nette aussitôt après l'administration du médicament. Le temps « moyen » a été :

1 ^{er} jour (avant Thrombase)	4 min. 30 sec.
2 ^e jour (avant Thrombase)	5 min. 10 sec.
3 ^e jour (2 ampoules)	3 min. 20 sec.
4 ^e jour (2 ampoules)	2 min. 50 sec.

La physionomie de la courbe (*Graphique III*) est on ne peut plus démonstrative.

Dans une troisième série d'observations, on n'a donné de la Thrombine plasmatique qu'à partir du huitième jour après la naissance, et là encore le temps de coagulation du nouveau-né a été étudié avant et après l'action thérapeutique. Dans 4 cas sur 5, le raccourcissement a immédiatement suivi la prise des 2 ampoules quotidiennes.

Voici les temps moyens (*reportés sur le Graphique IV*) :

6 ^e jour (avant Thrombase)	5 min. 15 sec.
7 ^e jour (avant Thrombase)	5 min. 15 sec.
8 ^e jour (après Thrombase)	4 min. 30 sec.
9 ^e jour (après Thrombase)	4 min. 5 sec.

Ces résultats sont éloquents.

Sous l'effet de la Thrombine plasmatique, non seulement l'ascension physiologique de 55 secondes (entre le premier et le troisième jour) a disparu, mais elle est remplacée par une chute de 4 min. 5 sec. à 2 min. 30 sec. sur le graphique II. En somme, nous obtenons un *raccourcissement du temps de coagulation de 2 min. 30 secondes*.

Raccourcissement dont l'ordre de grandeur est confirmé par le graphique III, où nous voyons le temps de coagulation passer de 5 min. 10 sec. avant traitement, à 2 min. 50 sec. après 4 ampoules de thrombase en deux jours.

CHAPITRE IV

INGESTION DE THROMBINE PLASMATIQUE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ

Les mêmes recherches ont été reprises à propos du nouveau-né débile ou prématuré — étant entendu que nous étiquetons « prématuré » tout nouveau-né *pesant moins de 2.500 grammes à la naissance*.

Elles ont été effectuées chez des enfants ayant reçu dès les premières minutes de la vie une injection intra-funiculaire de K-Thrombyl et de Solurutine. Or, il a été établi antérieurement que cette médication n'influit pratiquement pas sur le temps de coagulation ; cette cause possible d'erreur doit donc être éliminée.

Le Professeur PIGEAUD et ses collaborateurs ont d'abord étudié le temps de coagulation chez cinq nouveau-nés *non traités*, au cours des cinq premiers jours de la vie. Ces cinq nouveau-nés pesaient respectivement :

observation 1 (année 1953) :	2.400 grammes
observation 2 (année 1953) :	2.200 grammes
observation 3 (année 1953) :	2.300 grammes
observation 4 (année 1953) :	2.200 grammes
observation 5 (année 1953) :	2.100 grammes

Voici les résultats :

	Thrombase	obs. 1	obs. 2	obs. 3	Temps moyen
1 ^{er} jour	1 ampoule	4' 40"	5' 10"	4' 40"	4' 50"
2 ^e jour	1 ampoule	4' 45"	4' 45"	4' 40"	4' 43"
3 ^e jour	1 ampoule	4' 10"	4' 20"	4' 20"	4' 16"
4 ^e jour	1 ampoule	3' 55"	4' 30"	4' 30"	4' 18"
5 ^e jour	1 ampoule	4'	4' 30"		4' 15"

L'examen de ce tableau montre que dans les observations 1 et 3 la descente de la courbe n'est pas absolument continue, mais sujette à de faibles remontées : au deuxième et au cinquième jour dans l'observation 1, et au quatrième jour dans l'observation 3. Il n'en est pas moins vrai que l'allure reste dans l'ensemble descendante.

Sur la courbe moyenne (*graphique VI*), le temps de coagulation baisse de 4 min. 50 sec. le premier jour à 4 min. 15 sec. le cinquième jour, avec un plateau entre le troisième et le quatrième jour.

Il semble donc que la dose de 1 ampoule de Thrombase par jour *empêche l'ascension physiologique* de la courbe représentative du temps de coagulation chez le prématuré entre le premier et le troisième jour, et qu'elle entraîne même un abaissement modéré.

Dans un deuxième groupe d'observations, il s'est agi de deux nouveau-nés prématurés,

observation 4 (n° 543 - 1953) : 2.400 grammes

observation 5 (n° 534 - 1953) : 2.400 grammes

auxquels on administra une ampoule de Thrombase par jour pendant les trois premiers jours et 2 ampoules par jour les deux jours suivants.

	obs. 1	obs. 2	obs. 3	obs. 4	obs. 5	Temps moyens
1 ^{er} jour	3' 20"	4' 10"	2' 45"	2' 45"	2' 55"	3' 11"
2 ^e jour	3' 35"	6'	5' 5"	2' 30"	4'	4' 15"
3 ^e jour	4' 55"	5' 25"	4' 15"	5' 10"	3' 30"	4' 39"
4 ^e jour	3' 40"	4' 40"	7' 45"	4'	4' 40"	4' 57"
5 ^e jour	5' 5"	7'	5' 20"	6'	3' 50"	5' 27"

Comme précédemment, nous avons reporté les « temps moyens » sur un système d'axes et nous avons obtenu une courbe témoin pour les nouveau-nés prématurés. C'est le *graphique V*.

Il semble donc que chez le prématuré, en apparence bien portant, le temps de coagulation continue à s'élever après le troisième jour. C'est au cinquième jour que ce temps a paru, en moyenne, atteindre le chiffre le plus élevé.

★★

Ces faits de physiologie normale étant établis, il a été étudié la valeur du temps de coagulation chez des nouveau-nés prématurés auxquels étaient administrées, dès la sixième heure de la vie, des *doses variables de thrombine plasmatique*.

Un premier groupe d'observations concerne trois prématurés,

observation 1 (n° 512 - 1953) : 2.300 grammes

observation 2 (n° 503 - 1953) : 2.000 grammes

observation 3 (n° 508 - 1953) : 2.350 grammes

qui ont reçu *une seule ampoule* de Thrombase par jour pendant 5 jours :

Voici les résultats :

	Thrombase	obs. 4	obs. 5	Temps moyen
1 ^{er} jour	1 ampoule	4' 10"	4' 30"	4' 20"
2 ^e jour	1 ampoule	3' 30"	4' 20"	3' 55"
3 ^e jour	1 ampoule	3' 10"	4' 20"	3' 45"
4 ^e jour	2 ampoules	3' 30"	3' 50"	3' 40"
5 ^e jour	2 ampoules	3' 30"	3' 30"	3' 30"

On voit qu'avec une telle posologie, le temps de coagulation est faiblement raccourci. La vue de cette deuxième courbe (*graphique VII*), déjà bien différente de la précédente, conduit à donner d'emblée des doses de Thrombine plasmatique plus élevées.

Ceci a été réalisé dans un troisième groupe d'observations, concernant neuf prématurés dont les poids de naissance sont les suivants :

observation 6 (n° 922 - 1953) : 1.420 grammes
 observation 7 (n° 567 - 1953) : 2.000 grammes
 observation 8 (n° 565 - 1953) : 2.180 grammes
 observation 9 (n° 717 - 1953) : 1.880 grammes
 observation 10 (n° 728 - 1953) : 2.180 grammes
 observation 11 (n° 817 - 1953) : 2.460 grammes
 observation 12 (n° 858 - 1953) : 2.250 grammes
 observation 13 (n° 872 - 1953) : 1.900 grammes
 observation 14 (n° 906 - 1953) : 2.180 grammes

La Thrombase a été administrée *dès le premier jour à la dose de 2 ampoules par jour*, posologie maintenue les jours suivants.

Le détail des chiffres est rapporté ci-dessous :

	Thromb.	6	7	8	9	10	11	12	13	14	T. moy.
1 ^{er} j.	2 amp.	4' 50"	5' 45"	4' 20"	5' 30"	6' 35"	5'	5' 10"	4' 35"	5' 30"	5' 16"
2 ^{no} j.	»	5' 40"	4' 30"	5'	5'	5' 15"	3' 45"	5'	3'	4'	4' 35"
3 ^{no} j.	»	2' 50"	3'	5' 30"	5'	5'	3' 40"	4'	3'	4'	3' 57"
4 ^{no} j.	»	3'	3' 15"	3'		5'	3' 15"	4'	3' 05"	4'	3' 34"
5 ^{no} j.	»	2' 35"	3' 45"	4'			3'	4'	3'	4'	3' 23"

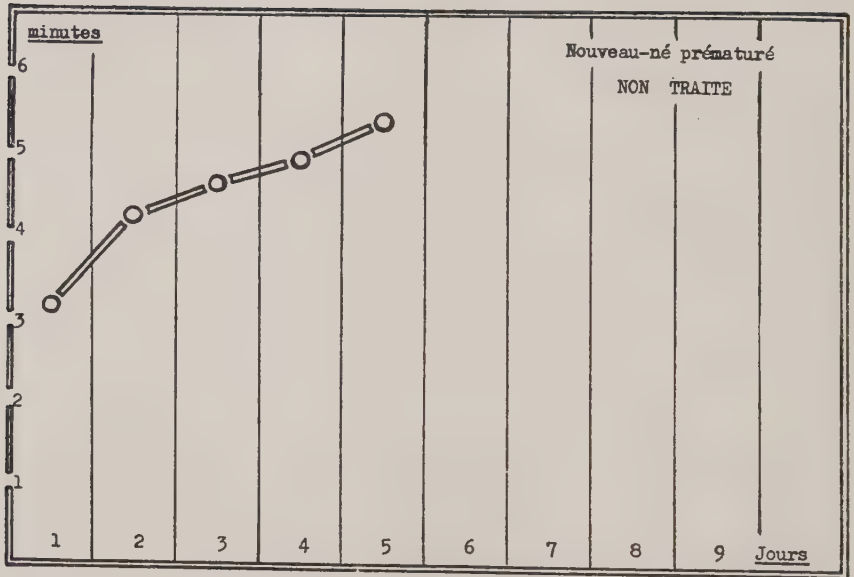
Le graphique VIII illustre de façon éloquente l'amélioration que provoque une telle posologie sur le temps de coagulation. Celui-ci est abaissé de 1 min. 50 sec. environ — alors que physiologiquement, il augmente de plus de 2 minutes pendant la même durée (Graphique V).

Il est vrai que dans la série des prématurés non traités, le temps de coagulation moyen du premier jour était relativement bas. Cependant, compte tenu de ce fait, le raccourcissement obtenu avec la même dose de Thrombine (2 ampoules par jour) est *au moins aussi important chez le prématuré que chez le nouveau-né normal* ; raccourcissement que nous avons vu progressivement s'accroître *au fur et à mesure* que s'élevaient les doses de Thrombine plasmatique.

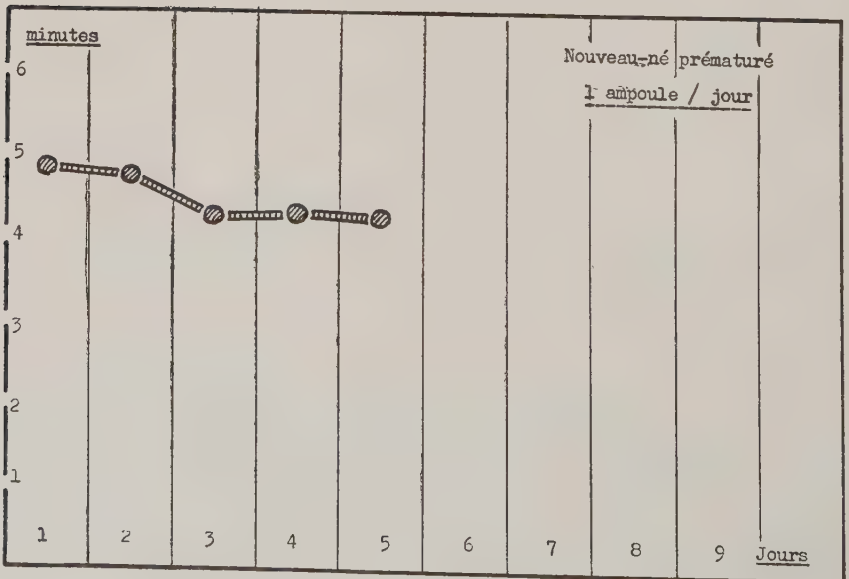
★★

Pour expliquer cette action, il faut admettre que la Thrombase est absorbée au niveau de l'intestin tout en restant physiologiquement active.

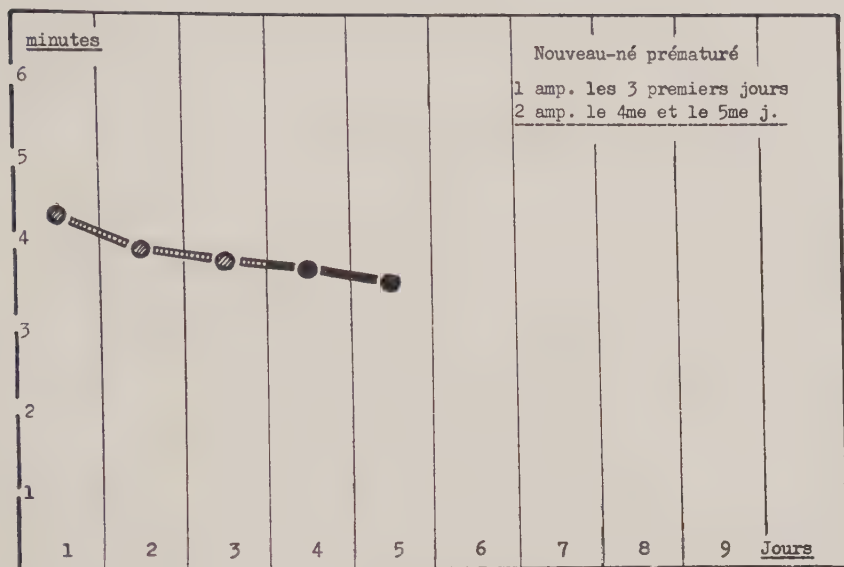
Cela paraît possible du fait de la perméabilité toute particulière de la muqueuse intestinale au cours des premiers jours de la vie d'une part, de la petitesse relative de la molécule de Thrombine d'autre part. Cependant qu'elle ne serait pas détruite (comme la pénicilline, par exemple) par l'acidité gastrique.



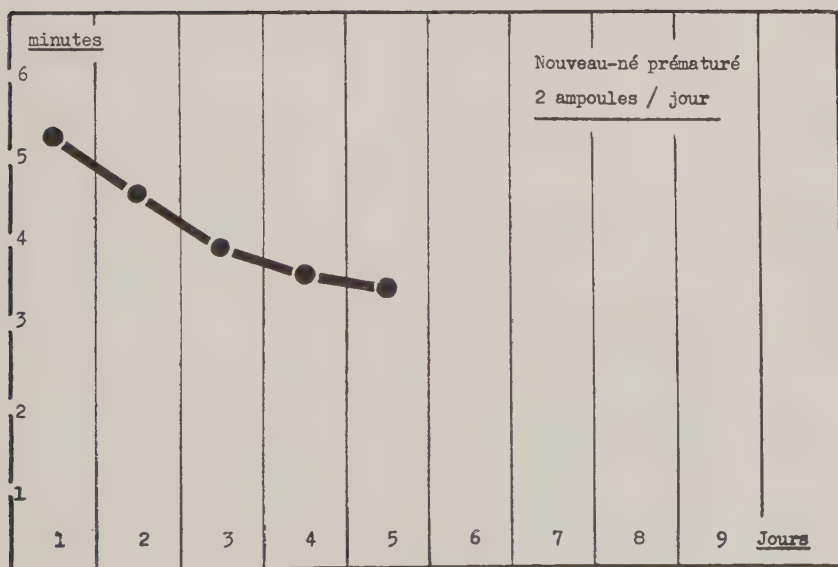
GRAPHIQUE V



GRAPHIQUE VI



GRAPHIQUE VII



GRAPHIQUE VIII

Nous pouvons donc considérer que l'ingestion de Thrombine plasmatique est efficace ; elle raccourcit le temps de coagulation : chez les prématurés comme chez les nouveau-nés normaux. Elle est au surplus *inoffensive*.

Une seule réserve est à faire, quant à l'administration du médicament, chez les prématurés *grands débiles* pesant moins de 1.500 grammes : ils supportent mal l'ingestion d'une ampoule de liquide au cours des 24 premières heures, et des accidents de cyanose ont été observés. Dans de tels cas, la médication ne peut être commencée que le deuxième jour.

Il est nécessaire de recueillir d'autres observations.

Constatons cependant dès maintenant que les 14 prématurés traités ont quitté le service en bon état, n'ayant présenté aucun signe quelconque d'hémorragie.

D'autre part, depuis plus de six mois que le Professeur PIGEAUD a institué à la Clinique Obstétricale l'emploi systématique de Thrombase (pour les prématurés et pour les enfants nés à la suite d'une opération de forceps ou en présentation du siège), il est frappant de voir diminuer de façon très sensible le nombre des hémorragies méningées du premier septenaire. On a pourtant l'habitude, dans le service, d'utiliser très largement la ponction lombaire. Mais seules sont constatées des hémorragies méningées, découverte d'autopsie, chez des enfants morts soit au cours du travail, soit trop rapidement au cours des premières heures de la vie pour avoir pu bénéficier de la thérapeutique.

La clinique paraît donc en accord avec les résultats expérimentaux et nous espérons que l'avenir permettra de confirmer sans réserve l'efficacité de la Thrombine plasmatique « per os ».

CONCLUSIONS

L'expérimentation poursuivie à la Clinique Obstétricale au cours de ces deux dernières années a permis de recueillir un assez grand nombre d'observations précises, démontrant que l'ingestion de thrombine plasmatique raccourcit le temps de coagulation chez le nouveau-né normal et chez le prématuré.

1° Chez le nouveau-né normal, l'administration de 2 ampoules par jour de Trombine plasmatique « per os » entraîne une diminution du temps de coagulation de 2 min. 30 sec. en moyenne, au cours des quatre premiers jours.

2° L'ingestion de 1 ou 2 ampoules de Thrombine plasmatique par jour, chez le nouveau-né prématuré, donne des résultats analogues ; étant entendu que chez les prématurés de moins de 1.500 grammes, il est impossible d'utiliser l'ingestion de Thrombine au cours des vingt-quatre premières heures.

3° Nos observations bien concordantes dans l'ensemble conduisent à montrer les bons effets de l'ingestion de Thrombine plasmatique, produit qui doit maintenant trouver sa place dans le traitement prophylactique des hémorragies chez le nouveau-né.

Vu : *Le Doyen,*
A. HERMANN

Le Président de la Thèse,
PIGEAUD

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Lyon, le 5 novembre 1953

Le Recteur
Président du Conseil de l'Université,
André ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

1. BARBÉ. — A propos de l'étiologie des hémorragies intra-craniennes mortelles chez le nouveau-né. *Thèse Lyon*, 1929.
2. BEAUMONT J.-L. — Coagulation du sang, quelques données récentes. *La France Médicale*, **15** : 17-18, 6, (juin) 1952.
3. BERNARD J. — Maladies du sang et des organes hématopoïétiques. Flammarion, Paris, 1948.
4. BROCHIER A. et MAGNIN P. — Melaena vrai à début intra-utérin. *Bull. Soc. Obst. Gyn. Paris*, juin 1936, p. 474.
5. — Le melaena vrai à début intra-utérin. *Gyn. Obst.*, juil. 1938, p. 33-34.
6. CANON R., GUILHELM P. et MAYER M. — (3^e question à l'ordre du jour du XV^e Congrès de la Féd. Soc. Gyn. Obst. L. fr., Alger et Tunis, 5-10 mai 1952). L'anoxie fœtale, *Gyn. Obst.*, **4** : 145-242. 1 bis (suppl.), 1952.
7. COMMANDEUR et BROCHIER A. — Hémorragie méningée chez un enfant d'éclampsique. *Soc. Obst. Gyn. Lyon*, 3 févr. 1926. (N'a pas été publié.)
8. DEBRÉ R. et LELONG M. — Pédiatrie. Flammarion, Paris, 1952.
9. FISCHER D. — Neuf observations d'hémorragies intracrâniennes péri-bulbaires et péricrêbelleuses chez des nouveau-nés. *Thèse Lyon*, 1931.
10. HÉDON E. — Précis de physiologie. Doin, Paris.
11. HOFF F. — L'asphyxie du nouveau-né. *Wien. Klin. Wschr.*, **61** : 113-137 et 149-152, 9 et 10 (4 et 11 mars) 1949.
12. JAHIER H. — Le syndrome hémorragique du nouveau-né. Masson, Paris, 1939.
13. LACOMME M. — Hémorragie du nouveau-né et carence en vitamine K. *Sem. Hôp.*, **21** : 252-254, 1945.
14. MAYER M. — L'anoxie du nouveau-né (Cours Péd. Soc., Fonds intern. Secours à l'enfance, O.N.U.). Flammarion, Paris, 1948.
15. MINKOWSKI A. et VENÈS M. L. — Etude comparée de la résistance vasculaire chez la femme en travail et le nouveau-né. *Arch. fr. Péd.*, **5** : 135-148, 2, 1948. (Bibl.).
16. MINKOWSKI A. — Essai de prévention des hémorragies cérébro-méningées des prématurés par l'administration à la mère, pendant le travail, de substances « anti-fragilité vasculaire ». *Arch. fr. Péd.*, **6** : 276-280, 3, 1949.

17. — La prévention des hémorragies cérébro-méningées du nouveau-né. *Sem. Hôp. Paris*, **26** : 1275-1277, 27, (10 avril) 1950.
18. MOLLISSET L. — Mesure de la résistance capillaire et du taux de prothrombine des nouveau-nés débiles et prématurés. *Nourrisson*, **33** : 13-21, 1 (janv.-fév.-mars) 1945.
19. — Modifications apportées à la résistance capillaire des débiles et des prématurés par les substances à activité vitaminique P. *Nourrisson*, **33** : 24-34, 2, (av.-mai-juin) 1945. (Bibliogr.).
20. MOREE. — Les hémorragies intra-craniennes du nouveau-né. *Thèse Lyon*, 1933.
21. MORIN P. — L'anoxie fœtale. *Revue Prat.*, **2** : 1380, 21, (21 juillt) 1952.
22. PÉPIN. — Considérations sur le taux de prothrombine chez le nouveau-né. *Thèse Paris*, 1949.
23. PIGEAUD H. — Les causes réelles des hémorragies méningées mortelles chez les nouveau-nés. *Gyn. et Obst.*, p. 334, 1928.
24. — Les lésions de la tente du cervelet accompagnant les hémorragies intracrâniennes chez le nouveau-né. *Rev. fr. Gyn. Obst.*, p. 506, 1929.
25. — Les hémorragies intracrâniennes chez le fœtus au cours des premiers mois de la vie intra-utérine. *J. Méd. Lyon*, p. 437, 1929.
26. PIGEAUD H. et LYONNET. — Contribution à l'étude étiologique des hémorragies intracrâniennes du nouveau-né. *Nourrisson*, janvier 1938.
27. PIGEAUD H., BOURDEAUX J. et ITHIER S. — La prothrombinémie chez la femme au cours de l'accouchement et chez le nouveau-né à la naissance. *Lyon Médical*, **181** : 321, 21, (22 mai) 1949.
28. PIGEAUD H., BÉNÉ R. et BARBAUD S. — Action des ingestions de thrombase sur le temps de coagulation du nouveau-né. Comm. Soc. Gyn. Obst. Lyon, 1^{er} déc. 1952; in *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. l. fr.*, **4** : 957-958, 5, 1952.
29. PIGEAUD H., GABRIEL H. et BARBAUD S. — Un cas de melaena grave chez un nouveau-né; bons effets de l'administration de thrombine plasmatique par voie buccale. Comm. Soc. Gyn. Obst. Lyon, 2 mars 1953, in *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. l. fr.*, **5** : 193, 2, 1953.
30. PIGEAUD H., BÉNÉ R. et BARBAUD S. — Action sur le temps de coagulation chez le nouveau-né d'une injection intra-funiculaire de vitamine K et d'ingestion de thrombine plasmatique. *Presse Médicale*, **61** : 256, 13, (25 fév.) 1953.
31. PIGEAUD H., GABRIEL H., BARBAUD S. et CHANDELIER T. — Action de l'ingestion de thrombine plasmatique sur le temps de coagulation chez le nouveau-né prématuré. Article à paraître in *Presse Méd.*

32. POLONOVSKI M. — Biochimie médicale. Masson, Paris.
33. RIBADEAU-DUMAS L. — Asphyxie (anoxie du nouveau-né), in *Encyclop. Méd.-Ch., Pédiatrie* (1), 4016 B.
34. — Appareil cardio-vasculaire et sang du nouveau-né, in *Encycl. Méd.-Ch., Pédiat.* (1), 4016 C.
35. RIBADEAU-DUMAS L., LANTUEJOUL P. et HÉRAUX A. — Anatomie pathologique de l'anoxie du nouveau-né. *Gyn. Obst.*, **4** : 243-258, 1 bis, 1952.
36. SNEDEKER L. — Hemorrhagic disease of new-born; report of 358 cases. *J. Pediat.*, **19** : 1-15, 1941.
37. VOGT C. — Hémorragies méningées, in *Encycl. Méd.-Ch., Pédiat.* (3), 4097.
38. VORON J. et PIGEAUD H. — Contribution à l'étude des hémorragies du nouveau-né. *J. Méd. Lyon*, 5 mars 1927.
39. — Le rôle joué par les tares héréditaires et en particulier par la syphilis dans l'étiologie des hémorragies intracrâniennes mortelles du nouveau-né. *J. Méd. Lyon*, 5 déc. 1928.
40. — Etude anatomo-pathologique des hémorragies intracrâniennes sous-durémériennes mortelles du nouveau-né, d'origine non traumatique. *Gyn. Obst.*, **21** : 21, 1930.
41. VORON J. et BROCHIER A. — Hémorragie méningée chez un nouveau-né prématuré de sept mois, hérédo-syphilitique expulsé spontanément. *Soc. Obs. Gyn. Lyon*, 10 nov. 1930, in *Bull. Soc. Obst. Paris*, janv. 1931.
42. — Hémorragie méningée non traumatique chez un nouveau-né prématuré hérédo-syphilitique ; exposé de quelques recherches anatomiques ; microphotographies de la zone hémorragique. *Soc. Obst. Gyn. Lyon*, 4 mai 1931, in *Bull. Soc. Obst. Paris*, juil. 1931, p. 585.
43. VORON J. et PIGEAUD H. — Que faut-il entendre par l'expression « traumatisme obstétrical » chez le nouveau-né. *Lyon Médical*, 22 nov. 1931.
44. — Etude anatomique et étiologique des hémorragies intracrâniennes obstétricales du nouveau-né. *Presse Méd.*, 15 mai 1932, p. 774.
45. — Les traumatismes obstétricaux chez les nouveau-nés, in *Encyclop. Méd.-Ch., Obstétrique* (2).
46. WILLI H. — Signification du trouble de la coagulation pour les hémorragies du nouveau-né; influence sur celles-ci de la vitamine K. *M Schr. Geburt, Gyn.*, **115** : 78-107, 1-2, (janv.-fév.) 1943.
47. YLLPÖ. — Sur le mécanisme de la genèse des hémorragies chez les nouveau-nés prématurés. *Zschr. Kinderh.*, **30** : 32, 1924.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	13
<i>Chapitre premier.</i> — Rappel de notions étiologiques et pathogéniques à propos des hémorragies du nouveau-né.	15
<i>Chapitre II.</i> — La thrombine plasmatique.	19
<i>Chapitre III.</i> — Le temps de coagulation et l'action de l'ingestion de thrombine plasmatique chez le nouveau-né normal.	27
<i>Chapitre IV.</i> — Ingestion de thrombine plasmatique chez le nouveau-né prématuré	35
CONCLUSIONS.	43
BIBLIOGRAPHIE.	44

